

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Kiel.

Über den Einfluß der Narkotica auf die Durchlässigkeit von Blutkörperchen für Traubenzucker und Harnstoff.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Gertrud Katz

aus Falkenburg.

1918.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin.

Über den Einfluß der Narkotica auf die Durchlässigkeit von Blut- körperchen für Traubenzucker und Harnstoff.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Königl. Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Gertrud Katz

aus Falkenburg.

1918

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin

Nr. 3.

Rektoratsjahr 1918—19.

Ref.: Professor Dr. Höber.

Zum Druck genehmigt:

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. v. Spee,
z. Zt. Dekan.

Man neigt gegenwärtig mehr und mehr zu der Ansicht, die Narkose als eine Störung der normalen Durchlässigkeit der Zellen aufzufassen. Insofern als man unter Narkose eine Aufhebung der Erregbarkeit versteht, paßt diese Vorstellung vom Wesen der Narkose auch gut zu dem Bild, das man sich von dem Vorgang der Erregung gemacht hat. Denn namentlich elektrische Messungen (Messungen über die elektromotorischen Kräfte, über den elektrischen Widerstand und über die Polarisierbarkeit der erregbaren Teile) haben gezeigt, daß Erregung mit einer Steigerung der Durchlässigkeit einhergeht.

Die Narkotica bewirken nun, je nach der Konzentration, in der sie angewendet werden, entweder Erhöhung oder Verminderung der Durchlässigkeit.

Die Erhöhung ist eine schon lange bekannte Erscheinung; L. Hermann¹⁾ hat schon vor 50 Jahren darauf hingewiesen, daß die Narkotica in freilich erheblich größerer Konzentration, als man sie zum Narkotisieren verwendet, bei Blutkörperchen Hämoglobinaustritt bewirken. Quantitative Messungen von Fühner und Neubauer²⁾ haben dann viel später gezeigt, daß dies hämolytische Vermögen der verschiedenen Narkotica ihrer Fähigkeit zu narkotisieren genau parallel läuft. Nach den Untersuchungen von Höber³⁾ erzeugen Narkotica in übernarkotischer Konzentration, wenn man sie lokal auf einen Muskel wirken läßt, ein elektronegatives Verhalten gerade so, als wenn man die Muskeloberfläche an

¹⁾ L. Hermann, Arch. f. Physiol. 1866, 27.

²⁾ Fühner und Neubauer, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 333, 1907.

³⁾ Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. 120, 492, 1907.

der Stelle zerstört, und Czapek¹⁾ beobachtete bei Pflanzenzellen, daß eine dem Hämoglobinaustritt ganz analoge Exosmose von Gerbsäure durch größere Dosen von Narkoticum erzeugt werden kann.

Der gegenteilige Effekt der Narkose, die Verminderung der Durchlässigkeit der Zellen, ist erst später beobachtet worden; er beansprucht aber insofern von vornherein ein besonderes Interesse, als dieser Vorgang durch Narkoticumkonzentrationen erzeugt werden kann, die nicht, wie bei den Durchlässigkeitssteigerungen, weit über die narkotische Grenzkonzentration hinausgehen, sondern sich im Gegenteil im Gebiet der pharmakologisch verwendeten Dosen halten. Dadurch wird die Auffassung begünstigt, daß von den zwei Narkoticumwirkungen, der Durchlässigkeitssteigerung und der Durchlässigkeitshemmung, die letztere die eigentliche Narkose bedeutet, und in dieser Ansicht wird man noch bestärkt, wenn man weiter bedenkt, daß die angeführten Steigerungen der Durchlässigkeit fast stets irreversible Prozesse, die Verminderungen reversible Prozesse sind; die Narkose ist ja aber an sich eine vorübergehende Funktionsstörung. Die Auffassung der Narkose als einer Verminderung der Durchlässigkeit fügt sich auch insofern gut in das Gesamtbild der hierher gehörigen Zellvorgänge, als die Narkose das Gegenteil von Erregung bedeutet, und Erregung, wie wir sahen, mit Steigerung der Durchlässigkeit verknüpft ist.

Was nun die Beobachtungen über die Verminderung der Durchlässigkeit anlangt, so kann ganz allgemein von ihnen gesagt werden, daß, ebenso wie die Beobachtungen über die Durchlässigkeitssteigerung eigentlich nichts weiter bedeuten, als die Feststellung eines mehr oder weniger geschwinden Zerfalls der Zellsubstanz, die bisher beobachteten Durchlässigkeitsverminderungen fast samt und sonders in einem bloßen Schutz der Zelle vor einer irgendwie bedingten Auflösung, in einer Hemmung des Verlustes an Bestandteilen des Protoplasten, oder, noch allgemeiner gesagt, in einem Schutz vor einem schädigenden Agens durch das Narkoticum bestehen. So hat Höber²⁾ zuerst gefunden, daß die Störung im elektromotorischen Verhalten, die ein Muskel bei Behandlung mit Kalisalzen erleidet, und die als der Ausdruck einer erhöhten Durchlässigkeit für im Innern des Muskels enthaltenen Ionen aufgefaßt werden kann, durch kleine Dosen Narkoticum gehemmt werden kann. Lillie³⁾ beobachtete bald darauf, daß der Pigmentaustritt, der bei Seeigeleiern erfolgt, wenn man sie in isotonische Lösungen von Natrium- oder Kaliumsalzen einlegt, durch kleine Mengen von Narkoticum zu verhindern ist. Arrhenius und Bubanović⁴⁾ sowie Traube⁵⁾ stellten die analoge

¹⁾ Czapek, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 28, 159 u. 480, 1907.

²⁾ Höber, l. c.

³⁾ R. S. Lillie, Americ. Journ. of physiol. 30, 1, 1912, auch 24, 14, 1909.

⁴⁾ Arrhenius und Bubanovic, Meddel. K. Vetensk. Akad. Nobel-institut 2, Nr. 32, 1913.

⁵⁾ Traube, Biochem. Zeitschr. 10, 371, 1908.

Erscheinung bei roten Blutkörperchen fest; wie nämlich nach der zitierten alten Angabe von Hermann der Hämoglobinaustritt durch große Narkoticumkonzentrationen hervorgerufen wird, so kann er, wenn er durch geringfügige Beschädigung der Blutkörperchen, z. B. durch hypotonische Lösungen, bewirkt wird, durch kleine Narkoticumkonzentrationen hintangehalten werden. Ferner ist durch Joel¹⁾ gezeigt, daß die geringfügige Alteration, die Blutkörperchen durch Suspension in einer isotonischen Rohrzuckerlösung erleiden, und die sich in einer langsamen Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit äußert, durch wenig Narkoticum gehemmt, durch viel Narkoticum gefördert werden kann. Endlich wies Mc Clendon²⁾ nach, daß die an sich für Salze völlig undurchlässigen Eier von *Esox Chloride* aus ihrem Innern austreten lassen, wenn man sie in 0,1 molare Natriumnitrat-Lösung einlegt, daß dieser Austritt aber durch kleine Mengen von Alkohol oder Äther verhindert werden kann.

In allen diesen Fällen handelt es sich, wie gesagt, stets um eine Schutzwirkung, die das Narkoticum gegenüber einem schädlichen Einfluß ausübt. Anders liegen die Verhältnisse bei folgenden Beobachtungen über Verminderung der Durchlässigkeit: Osterhout³⁾ legte zahlreiche Scheiben aus dem Thallus von *Laminaria* geldrollenartig übereinander und untersuchte die elektrische Leitfähigkeit der mit Meerwasser durchtränkten Rollen; er fand, daß, wenn dem Meerwasser kleine Mengen Narkoticum zugesetzt wurden, die Leitfähigkeit sank, wenn große Mengen zugesetzt wurden, sie stieg. Mit Recht wendet sich Winterstein⁴⁾ in einer gleich noch näher zu erörternden Untersuchung gegen den bedingungslosen Schluß von Osterhout, daß die Änderungen der Leitfähigkeit Ausdruck von Durchlässigkeitsänderungen seien; dieser Schluß ist deshalb nicht zwingend, weil möglicherweise die Leitfähigkeit des ganzen Zellinnern durch das Narkoticum beeinflusst wird, und nicht, oder nicht bloß die Durchlässigkeit für Ionen. Lepeschkin⁵⁾ verfolgte den Einfluß der Narkose auf das Eindringen von Farbstoffen und von Salpeter aus einer Lösung ins Innere von *Spirogyrazellen*. Diese Untersuchung zeichnet sich von allen bisher referierten Arbeiten durch die Eindeutigkeit der Fragestellung aus. Während in den übrigen Versuchen die Autoren von der geschädigten Zelle ausgehen, während sie den durch die Schädigung erzeugten Austritt von Bestandteilen des Protoplasmas als die Folge einer Durchlässigkeitssteigerung deuten, um sich dann die Frage vorzulegen, ob die Durchlässigkeitssteigerung durch die Narkotica zu bekämpfen möglich sei, geht Lepeschkin von der unversehrten Zelle aus, bietet ihr einen Stoff sozusagen als Nahrung, den sie notorisch aufnimmt, und sieht zu, was die Zelle in Gegenwart von Narkoticum mit dem Stoff anfängt. In den übrigen Versuchen handelt es

¹⁾ Joel, Arch. f. d. ges. Physiol. **161**, 5, 1915.

²⁾ Mc Clendon, Americ. Journ. of physiol. **38**, 173, 1915.

³⁾ Osterhout, Science **37**, 111, 1913.

⁴⁾ H. Winterstein, Biochem. Zeitschr. **75**, 71, 1916.

⁵⁾ Lepeschkin, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. **29**, 349, 1911.

sich also um die Bewegung beliebiger Stoffe aus nicht ganz durchsichtigen Gründen von innen nach außen, hier um die Bewegung bestimmter ausgewählter, auch unter normalen Verhältnissen eingelassener Stoffe von außen nach innen. Was nun Lepeschkins Versuche mit Farbstoffen anlangt, so gehe ich hier auf sie nicht weiter ein, weil Ruhland¹⁾ das Ergebnis, Verlangsamung des Eintritts durch die Narkose, nicht bestätigen konnte. Der Eintritt des Salpeters wurde nicht direkt, d. h. auf chemischem Wege, verfolgt, sondern indirekt durch Bestimmung der isotonischen Koeffizienten (mit Rohrzucker als Vergleichsstoff); es zeigte sich, daß bei der Gegenwart kleiner Narkoticummengen der isotonische Koeffizient sich in dem Sinne ändert, daß er auf eine Verringerung der diosmotischen Eigenschaften der Zellen schließen läßt; in Gegenwart großer Narkoticummengen geschieht das Gegenteil. Dies Ergebnis ist jedoch nicht ohne weiteres für die Frage des Zusammenhangs von Narkose und Durchlässigkeit zu verwerten, weil die Salzaufnahme bei den Pflanzenzellen, wie erst kürzlich wieder die schönen Untersuchungen von Fitting²⁾ gelehrt haben, ein komplizierter und in seiner Natur noch völlig rätselhafter Vorgang ist, an dem die Zellen sich aktiv regulierend beteiligen, nicht aber ein einfacher diosmotischer Prozeß; nur ein solcher liegt aber der physikochemischen Theorie der Narkose, von der hier die Rede ist, zugrunde. Von dem Einfluß der Narkose auf den Eintritt eines bestimmten Stoffes in lebende Zellen handelt sodann nur noch eine Arbeit, die kürzlich von H. Winterstein (l. c.) veröffentlicht worden ist. Winterstein benutzte die dünne Muskellage aus der Bauchwand von Fröschen als Osmometermembranen; die Osmometer wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und in destilliertes Wasser eingestellt, und dann wurden die Größen der Endosmosen von Wasser bei Abwesenheit und bei Gegenwart von Narkoticum in Außen- und Innenflüssigkeit verglichen. Das Ergebnis war eine deutliche Verzögerung der Endosmose durch das Narkoticum, so lange dessen Konzentration sich in der Nähe der narkotischen Grenzkonzentration befand. Hier handelt es sich also um den Eintritt oder vielmehr Durchtritt von Wasser durch die Muskeln. Die Versuchsanordnung ist nur insofern von dem Ideal, wie es etwa in dem Plan der Lepeschkinschen Versuche vorgezeichnet ist, entfernt, als die einseitige Bespülung mit destilliertem Wasser die Muskeln notwendigerweise beschädigt.

Bei dieser Sachlage schien es angemessen, die Frage, ob die Narkotica in Konzentrationen, die die Zellen nicht beschädigen, die Durchlässigkeit für einen von außen in sie hineindiffundierenden Stoff verändern, einer erneuten Untersuchung zu unterwerfen.

Als Untersuchungsobjekt wurden in einer Versuchsreihe

¹⁾ Ruhland, Jahrb. f. wissensch. Botan. 51, 376, 1912.

Fitting, Jahrb. f. wissensch. Botan. 56, 1, 1915.

menschliche Blutkörperchen und dazu als diffundierender Stoff Traubenzucker, in einer zweiten Versuchsreihe Rinderblutkörperchen und dazu als diffundierender Stoff Harnstoff gewählt. Die menschlichen Blutkörperchen unterscheiden sich bekanntlich von den Blutkörperchen vieler anderer Tiere durch ihre Durchlässigkeit für Traubenzucker und andere Monosaccharide¹⁾; worin die Ursache für sein besonderes Verhalten zu suchen ist, ist bisher vollkommen unbekannt. Wenn wir darum etwa von der Voraussetzung ausgehen, daß der Traubenzuckereintritt ein einfacher Diffusionsvorgang ist, so müssen wir uns bewußt sein, daß dies nur die allereinfachste Annahme ist. Anders bei der Durchlässigkeit der Rinderblutkörperchen für Harnstoff! Nach den Untersuchungen von Overton²⁾, Grijns³⁾, Hedin⁴⁾ u. a. ist die Permeabilität für den Harnstoff als eine generelle Eigenschaft aller Zellen anzusehen und hängt mit ihrer physikalisch-chemischen Struktur zusammen. Der Durchtritt des Harnstoffs ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit als ein vom Standpunkt der Zelle aus rein passiver Vorgang anzusehen.

I. Versuche mit menschlichen Blutkörperchen und Traubenzucker.

Methodik.

Die Versuche sind auf zweierlei Weise ausgeführt. Erstens wurde die Durchlässigkeit der Blutkörperchen für den Traubenzucker auf indirektem Wege diosmotisch geprüft, zweitens direkt durch chemische Analyse. In der ersten Versuchsreihe wurden gemessene Blutkörperchenmengen in gleiche Volumina isotoni-scher Traubenzuckerlösung eingetragen, die verschiedene von Null ansteigende Konzentrationen Narkoticum enthielten. Zentrifugiert man Proben dieser Gemische von Zeit zu Zeit im Hämatokriten, so zeigt sich, daß das Blutkörperchenvolumen durch Wasseraufnahme allmählich zunimmt. Es wurde nun

¹⁾ Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. 18, 375 und 514, 1909. — Masing, Arch. f. d. ges. Physiol. 149, 227, 1912. — Kozawa, Biochem. Zeitschr. 60, 231, 1914.

²⁾ Overton, Arch. f. d. ges. Physiol. 92, 115, 1902.

³⁾ Grijns, Arch. f. d. ges. Physiol. 63, 86, 1890.

⁴⁾ Hedin, Arch. f. d. ges. Physiol. 68, 229, 1897; 70, 525, 1898.

gemessen, ob die Gegenwart von Narkoticum auf diesen Wassereintritt einen Einfluß ausübt. In der zweiten Versuchsreihe wurden zu je zwei Blutkörperchensuspensionen, von denen die eine Narkoticum enthielt, die andere nicht, ein wenig Traubenzucker bis zu einem Gehalt von 0,5% hinzugefügt, umgeschüttelt, und dann nach einer gewissen Zeit analytisch ermittelt, ob die Verteilung des Zuckers in den beiden Gemischen auf Blutkörperchen und Suspensionsmedium verschieden ausgefallen war. Die chemische Analyse geschah, nach Entfernung des Eiweißes mit kolloidalem Eisenhydroxyd nach Rona und Michaelis, durch Titration nach Bertrand. Eine genauere Schilderung der Methodik folgt in dem Bericht über die einzelnen Versuche.

Hämatokrit-Versuche.

In Zentrifugenröhrchen, die genau auf Zehntel-Kubikzentimeter geeicht waren, wurden gleiche Mengen menschlicher Blutkörperchen mit gleichen Mengen 0,95%iger Kochsalzlösung, der verschiedene Mengen Narkoticum zugesetzt waren, 2- bis 3 mal durchgewaschen. Als Narkoticum verwendete ich Heptylalkohol und Thymol; sie gewähren nach den Beobachtungen von Joel (l. c.) den Vorteil, daß sie erstens mit den Blutkörperchen relativ rasch ins Verteilungsgleichgewicht kommen, und daß sie zweitens, was wichtiger ist, die Reibung zwischen Blutkörperchen und Suspensionsmittel nicht derart vermehren, daß sie die Sedimentierung der Blutkörperchen beim Zentrifugieren verzögern und dadurch eine Volumzunahme vortäuschen. Von den durchgewaschenen Blutkörperchen wurden dann je 2 ccm mit je 4 ccm 5,45%iger Traubenzuckerlösung, die mit entsprechenden Mengen Narkoticum versetzt war, gemischt und von Zeit zu Zeit in einer kleinen Probe das Blutkörperchenvolumen hämatokritisch bestimmt. Manchmal wurde zur Kontrolle bei einer der Mischungen statt Traubenzuckerlösung Kochsalzlösung genommen, in der sich das Blutkörperchenvolumen natürlich nicht verändern darf.

In den folgenden Tabellen bedeuten die Zahlen Blutkörperchenvolumina in Prozenten. Den Zahlen sind meist Angaben über die Farbe der über den Blutkörperchen stehenden Lösung beigelegt. Die Stundenzahl rechnet von der Herstellung der Mischung ab.

a) Versuche mit Heptylalkohol.

Der Heptylalkohol wurde in 5⁰/₀iger äthylalkoholischer Lösung den verschiedenen Proben zugesetzt.

Versuch 1.

Std.	NaCl	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005 ⁰ / ₀ Hept.
$\frac{1}{4}$	30,7	33,7	32,0
$1\frac{1}{4}$	32,0	37,9	39,0
$4\frac{3}{4}$	32,1	46,3	46,3

Versuch 2.

Std.	NaCl	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005 ⁰ / ₀ Hept.
$\frac{1}{4}$	32,7 farblos	32,2 leichte Hämolyse	31,8 leichte Hämolyse
$1\frac{1}{4}$	33,6 "	36,3 " "	36,0 " "
5	32,7 "	45,2 " "	45,2 " "

Versuch 3.

Std.	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,01 ⁰ / ₀ Hept.	Traubenzucker + 0,05 ⁰ / ₀ Hept.	Traubenzucker + 0,1 ⁰ / ₀ Hept.
$\frac{1}{4}$	36,6 farblos	34,7 farblos	34,3 farblos	33,9 farblos
$1\frac{1}{4}$	40,0 "	39,0 fast farbl.	35,0 leichte Hämol.	36,5 leichte Hämol.
$3\frac{1}{2}$	45,9 fast farbl.	44,0 " "	42,1 rötl.-gelb	39,6 stärker rötl.-gelb
5	49,4 rötl.-gelb	50,5 rötl.-gelb	44,2 "	40,8 " "
$20\frac{1}{2}$	55,0 "	54,7 "	44,9 "	42,7 " "

Diese Versuche lehren folgendes: Ein Zusatz von 0,005⁰/₀ Heptylalkohol — eine Narkoticumkonzentration, bei der Joel eine Verzögerung im Elektrolytaustritt aus den Blutkörperchen feststellte — verändert die Schwellung der Blutkörperchen in isotonischer Traubenzuckerlösung nicht (Versuch 1 und 2). Auch ein Zusatz von 0,01⁰/₀ Heptylalkohol ist indifferent. 0,05 und 0,1⁰/₀ Heptylalkohol dagegen verkleinern das hämatokritisch gemessene Blutkörperchenvolumen im Vergleich zu 0 bis 0,01⁰/₀ Heptylalkohol (Versuch 3); aber das ist kein Beweis für eine Hemmung der osmotischen Schwellung, sondern die Farbe der über den Blutkörperchen stehenden Lösung lehrt, daß rasch Hämolyse einsetzt, weswegen das kleinere Blutkörperchenvolumen als Folge der Auflösung eines Teils der Blutkörperchen aufgefaßt werden kann. Auch in der

isotonischen Traubenzuckerlösung ohne Narkoticumzusatz kommt es allmählich zur Hämolyse, und zwar aus osmotischen Gründen; denn in einer isotonischen Lösung des nicht in die Blutkörperchen eindringenden Rohrzuckers bleibt die Hämolyse aus (siehe Versuch 7).

Versuch 4.

Std.	Traubenzucker	Traubenz. + 0,0075% Hept.	Traubenzucker + 0,05% Hept.	Traubenzucker + 0,1% Hept.
$\frac{1}{2}$	32,6 leicht rötl.-gelb	36,9 farblos	34,8 rötl.-gelb	34,4 rötl.-gelb
$1\frac{1}{4}$	40,0 " "	41,9 " "	41,0 " "	40,6 stärker rötl.-gelb
$5\frac{3}{4}$	47,1 " "	49,0 " "	48,4 " "	39,8 rot

Der Versuch 4 ist, abgesehen davon, daß er wiederum zeigt, daß kleine Narkoticummengen (0,0075%) die osmotische Schwellung der Blutkörperchen nicht verzögern, wegen der beobachteten Farbänderung in den über den Blutkörperchen stehenden Lösungen von Interesse. Man sieht nämlich, daß, ähnlich wie in den Versuchen von Arrhenius und Bubanovic und von Traube, der Hämoglobinaustritt durch kleine Narkoticumkonzentrationen — hier 0,0075% Heptylalkohol — gehemmt werden kann.

Das Gleiche lehrt folgender Versuch, bei dem allein die jeweilige Farbe des Suspensionsmittels festgestellt wurde.

Versuch 5.

Std.	Traubenzucker	Traubenzucker + 0,005% Hept.	Traubenzucker + 0,02% Hept.	Traubenzucker + 0,05% Hept.
$\frac{1}{4}$	farblos	Spur rötl.-gelb	farblos	Spur rötl.-gelb
1	Spur rötl.-gelb	" "	" "	rötlich
5	rot	hellrot	Spur rötl.-gelb	rot
19	"	rot	hellrot	"

Also 0,02% Heptylalkohol hemmt die Hämolyse deutlich.

b) Versuche mit Thymol.

Das Thymol wurde in 0,5%iger äthylalkoholischer Lösung den verschiedenen Proben zugesetzt.

Versuch 6.

Std.	Traubenzucker	Traubenz. + 0,002% Thym.	Traubenzucker + 0,01% Thymol	Traubenzucker + 0,05% Thymol
$\frac{1}{2}$	35,7 farblos	36,9 farblos	34,8 leicht rötl.-gelb	35,4 leicht rötl.-gelb
$1\frac{1}{2}$	38,6 etwas gefärbt	38,9 fast farbl.	37,9 " "	38,5 " "
$5\frac{1}{2}$	50,2 leicht rötl.-gelb	52,0 " "	46,8 rötlich	43,7 rot

Versuch 7.

Std.	Rohrzucker	Trauben- zucker	Traubenz. + 0,002% Thym.	Traubenz. + 0,01% Thym.	Traub. + 0,05% Th.	Rohrz. + 0,05% Th
$\frac{3}{4}$	fast farblos	rötlich-gelb	fast farblos	etwas rötlich-gelb	rot	rot
$1\frac{1}{4}$	sehr schwach- rötl.-gelb	schwach rötlich-gelb	rötlich-gelb	schwach rötlich-gelb	"	"
18	schwach rötl.-gelb	rötlich-gelb	schwach rötlich-gelb	rötlich-gelb	"	"

Nach den Versuchen von Joel wirken 0,001 bis 0,005% Thymol dem Elektrolytaustritt aus den Blutkörperchen entgegen; eine Hemmung der osmotischen Schwellung als Ausdruck einer verminderten Durchlässigkeit der Blutkörperchen für Traubenzucker wird in Versuch 6 bei 0,002% Thymol jedoch nicht beobachtet. Wohl aber wird von 0,002 bis 0,005% Thymol der Hämoglobinaustritt verzögert. Umgekehrt befördern 0,01 bis 0,05% Thymol die Hämolyse und verkleinern dadurch das hämatokritisch bestimmte Blutkörperchenvolumen, bewirken also scheinbar eine Hemmung der osmotischen Schwellung.

Ziehen wir das Fazit dieser Versuche für unsere Fragestellung: Da alle chemisch indifferenten gelösten Stoffe für welche Zellen durchlässig sind, auch in isotonischer Konzentration eine Volumzunahme bei den in den Lösungen suspendierten Zellen verursachen, die um so geschwinder vonstatten geht, je größer die Durchlässigkeit ist, so kann erwartet werden, daß, wenn Narkotica die Durchlässigkeit vermindern, dies in einer verlangsamten Schwellung zum Ausdruck kommt. Diese Verzögerung ist nun in den beschriebenen Versuchen mit Traubenzucker nicht beobachtet worden. Dennoch erscheint der Schluß, daß die Narkotica den Durchtritt des Traubenzuckers nicht verzögern, unsicher. Man könnte nämlich dagegen einwenden, daß der Hämatokrit nur deshalb in einer Traubenzuckerlösung und in Traubenzuckerlösung + etwas Narkoticum ungefähr gleiches Volumen anzeigt, weil in der reinen Traubenzuckerlösung ungefähr so viel Blutkörperchenvolumen weghämolyisiert wird, wie der relativen Schrumpfung in der mit Narkoticum versetzten Traubenzuckerlösung entspricht. Wenn dieser Einwand vielleicht auch nicht sehr gewichtig erscheint, so

wurde trotzdem unsere Frage noch auf eine zweite Weise zu beantworten versucht.

Chemische Analysen.

Das hierbei verwendete Blut war meistens durch Schlagen defibriniert, nur ausnahmsweise durch Oxalat ungerinnbar gemacht; ein Unterschied in der Durchlässigkeit je nach dieser Vorbereitung, besteht nicht. Zu den Versuchen wurden stets die gleichen Mengen von gut durchmischem Blut in 4 der genannten in 0,1 cem eingeteilten Gläser zentrifugiert; in allen wurde gleich viel Serum abgehoben und genau durch 0,95 $\frac{0}{10}$ ige Kochsalzlösung mit oder ohne Narkoticum ersetzt, dies 2- bis 3 mal wiederholt und zum Schluß die Kochsalzlösung durch eine andere Kochsalzlösung ersetzt, die, neben der entsprechenden Menge Narkoticum, Traubenzucker enthielt. Dann wurde das Blut eine Zeitlang stehen gelassen und danach der Inhalt von zwei der Röhrechen direkt zur Traubenzuckeranalyse verwendet, die anderen zwei zentrifugiert und im abgehobenen Serum der Zuckergehalt bestimmt. Ferner wurden Proben zur Blutkörperchenvolumbestimmung im Hämatokriten genommen, so daß der Zuckergehalt der Blutkörperchen durch Rechnung zu finden war. Als Narkotica kamen wieder Heptylalkohol und Thymol in Anwendung.

Für den diosmotischen Übergang des Traubenzuckers in die Blutkörperchen wurde das Blut in den ersten Versuchen nach der Zuckerzumischung 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen, zur Serumgewinnung danach 20 Minuten zentrifugiert. Die Ergebnisse sind aus den folgenden Tabellen ersichtlich, in denen die Zahlen Prozente Traubenzucker bedeuten.

Ver- such	Heptyl- alkohol 0,0	Ohne Narkoticum			Mit Narkoticum		
		Blut- körperch.	Serum	Blut- körperch.: Serum	Blut- körperch.	Serum	Blut- körperch.: Serum
1	0,005	0,494	0,682	1 : 1,4	0,448	0,773	1 : 1,7
2	0,015	0,586	0,700	1 : 1,2	0,507	0,701	1 : 1,4
3	0,015	0,582	0,632	1 : 1,1	0,557	0,518	1 : 0,9

Ein deutlicher Unterschied in der Verteilung des Zuckers auf Serum und Blutkörperchen wird hiernach also durch 0,005 bis 0,015 $\frac{0}{10}$ Heptylalkohol ebensowenig bewirkt, wie durch

diese noch nicht hämolysierenden, im Gegenteil die Hämolysen hemmenden Heptylalkoholmengen die Schwellung der Blutkörperchen in den isotonischen Traubenzuckerlösungen verändert wurde. Aber nach den Untersuchungen von Masing¹⁾ über den Einfluß der Temperatur auf die Geschwindigkeit des Übertritts von Traubenzucker in die Blutkörperchen konnte das Ergebnis auch darauf zurückzuführen sein, daß innerhalb der 20 Minuten, die das Blut nach Zumischung des Zuckers stand, zusammen mit den 20 Minuten Zentrifugieren auf alle Fälle Verteilungsgleichgewicht eintritt, so daß eine etwa vorhandene anfängliche Differenz im Eintritt des Zuckers übersehen werden mußte. Deshalb wurden in den folgenden Versuchen gekühltes Blut und gekühlte Lösung vermischt und die Mischung gekühlt stehen gelassen.

Versuch 4: Das Blut wird nach Zumischung des Zuckers $\frac{1}{2}$ Stunde bei 10^0 stehen gelassen, darauf 20 Minuten bei Zimmertemperatur zentrifugiert:

Ohne Narkoticum.	Mit 0,005% Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,373 : 0,758 = 1 : 2,03	= 0,540 : 0,652 = 1 : 1,21

Versuch 5: Das Blut wird 1 Stunde in Schnee gekühlt, darauf 5 Minuten zentrifugiert (ein Versuch ergab, daß bei dieser Behandlung das Verteilungsgleichgewicht innerhalb der Versuchszeit noch nicht erreicht wird):

Ohne Narkoticum.	Mit 0,02% Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,083 : 0,800 = 1 : 9,6	= 0,141 : 0,800 = 1 : 5,7

Versuch 6 und 7: Das Blut wird für 1 Stunde in Eiswasser gestellt, darauf nur 5 Minuten bei Zimmertemperatur zentrifugiert:

Ohne Narkoticum.	Mit 0,002% Thymol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,522 : 0,700 = 1 : 1,34	= 0,522 : 0,653 = 1 : 1,25
Ohne Narkoticum.	Mit 0,02% Heptylalkohol.
Blutkörperchen: Serum	Blutkörperchen: Serum
= 0,311 : 0,712 = 1 : 2,22	= 0,301 : 0,712 = 1 : 2,36

Aus diesen Werten der Versuche 4 bis 7 ist ersichtlich, daß die Narkotica in Konzentrationen, bei denen sie den Austritt der Innenbestandteile aus den Blutkörperchen hemmen, den Übertritt von Traubenzucker von

¹⁾ Masing, Arch. f. d. ges. Physiol. 156, 410, 1914.

außen nach innen nicht hemmen. Die chemischen Analysen führen also zu dem gleichen Ergebnis wie die Hämatokrit-experimente.

II. Versuche mit Rinderblutkörperchen und Harnstoff.

In dieser Versuchsreihe wurde allein auf chemischem Wege die Verteilung des Harnstoffs auf Blutkörperchen und Serum untersucht; Eintragung der Blutkörperchen in eine reine isotonische Harnstofflösung zum Zweck hämatokritischer Verfolgung des Harnstoffeintritts verbietet sich wegen der sofort einsetzen- den starken Hämolyse. Das verwendete Blut war stets de- fibriniert. Der Harnstoffzusatz bewegte sich zwischen 0,3 und 0,5 ‰. Die Analysen wurden gerade so wie bei der Trauben- zuckerbestimmung nach Enteiweißung des Blutes oder Serums mit kolloidalem Eisenhydroxyd vorgenommen; die Filtrate wur- den eingedampft und der Harnstoff nach dem Kjeldahlverfahren bestimmt. Aus dem gleichen Grunde wie bei den Trauben- zuckeranalysen wurde nach Vermischen von Blut und Harn- stofflösung 20 bis 30 Minuten in Eiswasser gekühlt und danach zur Serumgewinnung nur 5 Minuten lang zentrifugiert. Als Narkoticum diente stets Thymol.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammen- gestellt; die Zahlen bedeuten Prozente Harnstoff.

Ver- such	Thymol %	Ohne Narkoticum			Mit Narkoticum		
		Blut- körperch.	Serum	Blut- körperch.: Serum	Blut- körperch.	Serum	Blut- körperch.: Serum
1	0,005	0,323	0,322	1:1	0,291	0,332	1:1,14
2	0,005	0,464	0,540	1:1,16	0,385	0,528	1:1,37
3	0,005	0,485	0,498	1:1,03	0,371	0,510	1:1,37
4	0,005	0,499	0,525	1:1,05	0,414	0,560	1:1,35

Die Zusammenstellung lehrt, daß das Thymol in allen Versuchen den Übertritt des Harnstoffs in die Blut- körperchen etwas verzögerte.

Wir kommen demnach zu folgendem Gesamtergebnis: Während der Eintritt des Traubenzuckers in die menschlichen Blutkörperchen mit Hilfe von Heptyl- alkohol und von Thymol nicht verzögert werden konnte, wird bei den Rinderblutkörperchen der Ein- tritt von Harnstoff durch Thymol etwas gehemmt. —

Leider mußten die Versuche an dieser Stelle abgebrochen werden. Ihr Ergebnis drängt auf die Beantwortung der Frage hin, wie es zu erklären ist, daß nach der einen Reihe von Versuchen das Narkoticum die Permeabilität vermindert und nach der anderen sie unverändert läßt. In der einleitenden Besprechung wurde darauf hingewiesen, daß die Permeabilität der menschlichen Blutkörperchen für Traubenzucker möglicherweise von einer anderen Natur ist als die Permeabilität der Rinderblutkörperchen für Harnstoff. Der Harnstoff gehört in die Kategorie der mehr oder weniger lipoidlöslichen Stoffe, die nach Overton sämtlich in die Zellen eingelassen werden müssen, weil die Plasmahaut aus Lipoiden aufgebaut ist. Bekanntlich ist die Lipoidtheorie vielfach angefochten worden. Aber wie dem auch sein mag, jedenfalls gehört der Harnstoff der großen Gruppe von Verbindungen an, die in alle Zellen, in tierische wie in pflanzliche, eindringen. Dieser Gruppe von Stoffen, der der Harnstoff angehört, gehört aber der Traubenzucker nicht an. Seine Aufnahme speziell durch die Blutkörperchen des Menschen ist ein Sonderfall. Insofern ist es vielleicht verständlich, daß ein Narkoticum den Eintritt von Traubenzucker und den von Harnstoff nicht gleichartig beeinflusst. Ob unser Versuchsergebnis aber mit diesen Zusammenhängen wirklich etwas zu tun hat, das wird erst durch eine große Zahl von Versuchen zu entscheiden sein, in denen der Einfluß von Narkoticis auf den Eintritt aller möglichen mehr oder weniger lipoidlöslichen Stoffe einerseits und andererseits ihr Einfluß auf den Eintritt von anderen Monosacchariden, die sich nach Kozawa den menschlichen Blutkörperchen gegenüber gerade so verhalten wie Traubenzucker, untersucht sein wird.

Zusammenfassung.

1. Der Eintritt von Traubenzucker in menschliche Blutkörperchen wird durch die Narkotica Heptylalkohol und Thymol nicht gehemmt.

2. Der Eintritt von Harnstoff in die Blutkörperchen vom Rind wird durch Thymol verzögert.

Die hier beschriebenen Versuche sind auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Höber ausgeführt worden.

Lebenslauf.

Ich, Gertrud Katz, jüdischer Konfession, bin am 1. Februar 1894 in Falkenburg in Pommern geboren, als Tochter des Lehrers Leopold Katz. Ich besuchte in Kiel die Höhere Mädchenschule, bereitete mich dann allein auf die Reifeprüfung vor, die ich Herbst 1912 am Kieler Realgymnasium bestand. Studiert habe ich in Kiel und Berlin; die ärztliche Vorprüfung bestand ich Februar 1915 in Kiel, die Staatsprüfung Dezember 1917.
